

明 細 書

N, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法

5 技術分野

本発明は、吸着剤や種々の反応の触媒又はそれらの前駆体、樹脂類の中間体などとして有用なN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法に関する。

10 背景技術

従来、N, N', N''-トリヒドロキシイソシアヌル酸は、二酸化硫黄の吸着剤（例えば、特開平4-250819号公報、特表平6-502349号公報参照）及び酸化触媒（例えば、国際公開第WO03/55600号パンフレット参照）として利用されている。

15 一方、N, N', N''-トリアルキルイソシアヌル酸の製造方法としては、例えば、塩基等の存在下、加熱によりイソシアネートを3量化する方法が知られている。しかし、同様の方法でN, N', N''-トリヒドロキシイソシアヌル酸やN, N', N''-トリアルコキシイソシアヌル酸を製造しようとしても、原料となるヒドロキシイソシアネートやアルコキシイソシアネートの存在が単離されたプロダクトとして確認され
20 ていないため、上記方法をそのまま適用することはできない。

また、ヒドロキシイソシアネート等価体として、水酸基を保護したアルコキシイソシアネートの誘導体を3量化することによりN, N', N''-トリアルコキシイソシアヌル酸を製造する方法がいくつか知られている。アンゲバンテヘミー（Angew. Chem.）1961, 7
25 3, 657には、カルボニルジイミダゾールとオーベンジルヒドロキシ

ルアミンとを反応させた後、90℃に加熱することによりN, N', N''-トリス(ベンジルオキシ)イソシアヌル酸が得られることが開示されている。国際公開第WO 03/55600号パンフレットにも同様の方法が開示されているが、N, N', N''-トリス(ベンジルオキシ)イソシアヌル酸の収率は19%と低い。また、N, N', N''-トリアルコキシイソシアヌル酸の製造に利用する反応として、クロアチカケミカ アクタ (Croat. Chem. Acta) 2000, 73, 569には、ベンゾトリアゾール、ホスゲン、及びO-ベンジルヒドロキシルアミンを用いる反応が、カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Canadian J. Chem.) 1960, 38, 343には、ホスゲンとO-アルキルヒドロキシルアミンとを反応させトリエチルアミンで処理する方法が、テトラヘドロン レター (Tetrahedron Lett.) 1968, 40, 4315には、メチルアジドフォルメートと光による反応が、ジャーナル オブ オーガニックケミストリー (J. Org. Chem.) 1965, 30, 1268には、ナトリウムジエチルN-アルコキシフォスフォルアミデートと二酸化炭素を用いた反応がそれぞれ開示されている。

発明の開示

しかしながら、これらの方法は、原料が複雑であったり、得られるN, N', N''-トリアルコキシイソシアヌル酸の収率が十分でなかったり、反応時や後処理の操作性に劣り、必ずしも満足できるものではなかった。

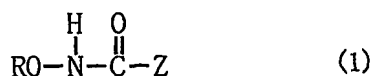
従って、本発明の目的は、N, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸を簡便に高い収率で製造する方法を提供することにある。

本発明の他の目的は、高い純度のN, N', N''-トリ置換イソシア

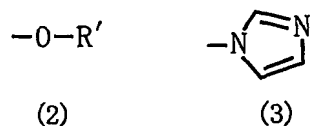
ヌル酸を高い収率で製造する方法を提供することにある。

本発明者は、上記目的を達成するため鋭意検討した結果、原料として
N-置換カルバミン酸エステルを用いるか、或いは特定のN-置換カル
バミン酸誘導体を特定の温度範囲内で加熱することにより、N, N',
5 N''-トリ置換イソシアヌル酸を高い収率で簡易に製造しうることを見
だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記式(1)

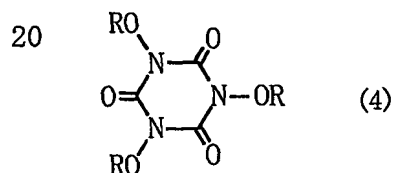


10 [式中、Rはヒドロキシル基の保護基を示し、Zは下記式(2)又は(3)]



15 (式中、R'は炭化水素基又は隣接する酸素原子との結合部位に炭素原子を有する複素環式基を示す)
で表される基を示す]

で表されるN-置換カルバミン酸誘導体を加熱して[但し、Zが式(3)
で表される基の場合は、温度95～145℃の範囲で加熱して]、下
記式(4)



(式中、Rは前記に同じ)

25 で表されるN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸を生成させるN,
N', N''-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法を提供する。

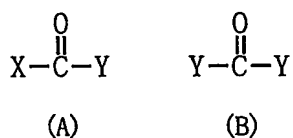
本発明は、また、下記式 (C)



(式中、R はヒドロキシル基の保護基を示す)

で表される O-置換ヒドロキシルアミン又はその塩と、(I) 下記式 (

5 A) で表される化合物若しくは式 (B) で表される化合物



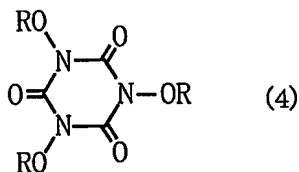
(式中、X はハロゲン原子を示し、Y は NH_2 又は OR' を示す。R' は
10 炭化水素基又は隣接する酸素原子との結合部位に炭素原子を有する複素
環式基を示す)

、又は (II) ジメチルカーボネート、尿素若しくはホスゲンと下記式 (D)



15 (式中、R' は前記に同じ)

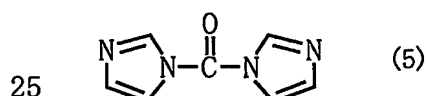
で表されるヒドロキシ化合物とを加熱して、下記式 (4)



20 (式中、R は前記に同じ)

で表される N, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸を生成させる N, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法を提供する。

本発明は、さらに、下記式 (5)

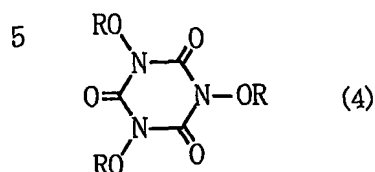


25 で表されるカルボニルジイミダゾールと、下記式 (6)



(式中、Rはヒドロキシル基の保護基を示す)

で表されるO-置換ヒドロキシルアミン又はその塩とを反応させた後、さらに95～145℃の範囲で加熱して、下記式(4)



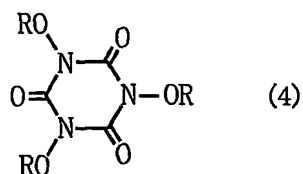
(式中、Rは前記に同じ)

10 で表されるN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸を生成させるN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法を提供する。

上記各製造方法において、反応は塩基存在下で行ってもよい。

前記Rは、好ましくは置換基を有していてもよいアリールメチル基であり、前記R'は、好ましくは置換基を有していてもよい芳香族性環式
15 基である。

本発明は、また、下記式(4)



20 (式中、Rはヒドロキシル基の保護基を示す)

で表されるN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸を、アルコールを含む溶剤を用いて、晶析、リパルプ、及び洗浄から選択された少なくとも1つの精製手段により精製する工程を含むN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法を提供する。

25 なお、本明細書において、「ヒドロキシル基の保護基」には、後に脱離してヒドロキシル基を生成させる基のほか、脱離を目的としない基も

含まれる。

本発明の製造方法によれば、N，N'，N''ートリ置換イソシアヌル酸を簡便に高い収率で得ることができる。また、高純度のN，N'，N''ートリ置換イソシアヌル酸を高い収率で得ることができる。こうして得られるN，N'，N''ートリ置換イソシアヌル酸は、吸着剤や種々の反応の触媒などとして広い範囲で利用できる。

発明を実施するための最良の形態

本発明では、原料として、前記式（１）で表されるN－置換カルバミン酸誘導体を用いる。式（１）中、Rはヒドロキシル基の保護基を示し、Zは前記式（２）又は（３）で表される基を示す。式（２）中、R'は炭化水素基又は隣接する酸素原子との結合部位に炭素原子を有する複素環式基を示す。

前記Rにおけるヒドロキシル基の保護基としては、有機合成の分野で慣用のヒドロキシル基の保護基を用いることができる。このような保護基として、例えば、アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t－ブチル基などのC₁₋₃₀（好ましくはC₁₋₂₀）アルキル基など）、アルケニル基（例えば、アリル基など）、シクロアルキル基（例えば、シクロヘキシル基など）、アリール基（例えば、2，4－ジニトロフェニル、トリメチルフェニル基など）、アラルキル基（例えば、置換基を有していてもよいアリールメチル基など）などの炭素数1～30（好ましくは炭素数1～20）の炭化水素基；置換メチル基（例えば、メトキシメチル、t－ブトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2－メトキシエトキシメチル、2，2，2－トリクロロエトキシメチル、ビス（2－クロロエトキシ）メチル、2－（トリメチルシリル）エトキシメチル基など）、置換エチル基（例え

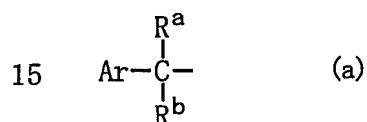
ば、1-エトキシエチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-イソ
プロポキシエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-メトキシエチ
ル、1-[メトキシエトキシ]エチル基など)、テトラヒドロピラニル
基、テトラヒドロフラニル基、1-ヒドロキシアルキル基(例えば、1
5 1-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシデシル
、1-ヒドロキシヘキサデシル、1-ヒドロキシ-1-フェニルメチル
基など)等のヒドロキシル基とアセタール又はヘミアセタール基を形成
可能な炭素数2~20の基などが挙げられる。

他のヒドロキシル基の保護基としては、例えば、アシル基(例えば、
10 ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリ
ル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノ
イル、デカノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、ステア
ロイル基などの C_{1-20} 脂肪族アシル基等の脂肪族飽和又は不飽和アシル
基;アセトアセチル基;シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカ
15 ルボニル基などのシクロアルカンカルボニル基等の脂環式アシル基;ベ
ンゾイル、ナフトイル基などの芳香族アシル基など)、スルホニル基(
メタンスルホニル、エタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル
、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル、ナフタレンスルホニ
ル基など)、アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、
20 エトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル基などの C_{1-4} アルコキシ
-カルボニル基など)、アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベン
ジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基な
ど)、置換又は無置換カルバモイル基(例えば、カルバモイル、メチル
カルバモイル、フェニルカルバモイル基など)、無機酸(硫酸、硝酸、
25 リン酸、ホウ酸など)からOH基を除いた基、ジアルキルホスフィノチ
オイル基(例えば、ジメチルホスフィノチオイル基など)、ジアリール

ホスフィノチオイル基（例えば、ジフェニルホスフィノチオイル基など）、置換シリル基（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリベンジルシリル、トリフェニルシリル基などのトリC₁₋₁₀炭化水素基置換シリル基など）、複素環式基などが挙げられる。

好ましいRには、例えば、炭化水素基；置換メチル基、置換エチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基等のヒドロキシル基とアセタール又はヘミアセタール基を形成可能な基；アシル基；アラルキルオキシカルボニル基；置換シリル基などが含まれる。なかでも、置換基を有していてもよいアリールメチル基等の炭化水素基が好ましく用いられる。

置換基を有していてもよいアリールメチル基としては、例えば、下記式（a）



（式中、R^a及びR^bは水素原子又は炭化水素基を示し、Arはアリール基を示す）

で表されるアリールメチル基が挙げられる。R^a及びR^bにおける炭化水素基としては、例えば、アルキル基（メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル基などのC₁₋₄アルキル基等）、アルケニル基（ビニル、アリル基などのC₂₋₄アルケニル基等）、アルキニル基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基（フェニル基、ナフチル基等）などが挙げられる。Arにおけるアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル基などの芳香族炭化水素基、ピリジン基などの芳香族性複素環式基が挙げられる。

R^a 、 R^b 及び A_r は置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば、ハロゲン原子、炭化水素基（アルキル基、アリール基、シクロアルキル基等）、アルコキシ基（例えば、メトキシ基等の C_{1-4} アルコキシ基などのアルコキシ基、フェノキシ基などのアリールオキシ基等）、カルボキシル基、置換オキシカルボニル基（メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基などの C_{1-4} アルコキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基等）、アシル基、アシルオキシ基（アセチルオキシ基等）、ニトロ基、ヒドロキシル基、メルカプト基、置換チオ基、置換又は無置換カルバモイル基、シアノ基、置換又は無置換アミノ基（アミノ基、 N 、 N -ジメチルアミノ基などの N 、 N -ジ C_{1-4} アルキルアミノ基等）、スルホ基、複素環式基、これらが結合した基などが挙げられる。

A_r が有する置換基のうち少なくとも2つが互いに結合して、 A_r を構成する炭素原子と共に芳香族性又は非芳香族性環を形成してもよい。

このような環としては、例えば5～12員の芳香族性又は非芳香族性環、特に6～10員環程度の炭化水素環（縮合炭素環、橋かけ炭素環を含む）又は複素環（ p 縮合複素環、橋かけ複素環を含む）などが挙げられる。このような環は、例えば、アルキル基、ハロアルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、カルボキシル基、置換オキシカルボニル基、アシル基、アシルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、ハロゲン原子などの置換基を有していてもよい。

代表的な置換基を有していてもよいアリールメチル基としては、ベンジル；2，6-ジクロロベンジル、3-ブロモベンジルなどのハロベンジル；2-ニトロベンジルなどのニトロベンジル；ジフェニルメチル、トリフェニルメチル基などが挙げられる。好ましくは炭素数7～20程度のアリールメチル基が用いられる。

前記 R' における炭化水素基としては、例えば、アルキル基（メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル基などの C₁₋₄アルキル基等）、アルケニル基（ビニル、アリル基などの C₁₋₄アルケニル基等）、アルキニル基、脂環式炭化水素基（シクロヘキシル基など）、芳香族炭化水素基（フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル基など）、これらが複数個結合した基（ベンジル、フェネチル基などのアラルキル基など）などの炭素数 1～30（好ましくは炭素数 1～20）の炭化水素基などが挙げられる。

前記 R' における隣接する酸素原子との結合部位に炭素原子を有する複素環式基を構成する複素環には、芳香族性複素環及び非芳香族性複素環が含まれる。このような芳香族性複素環としては、例えば、ヘテロ原子として酸素原子を含む複素環（例えば、フラン、テトラヒドロフラン、オキサゾール、イソオキサゾールなどの 5 員環、4-オキソ-4H-ピラン、テトラヒドロピラン、モルホリンなどの 6 員環、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、4-オキソ-4H-クロメン、クロマン、イソクロマンなどの縮合環など）、ヘテロ原子としてイオウ原子を含む複素環（例えば、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾールなどの 5 員環、4-オキソ-4H-チオピランなどの 6 員環、ベンゾチオフェンなどの縮合環など）、ヘテロ原子として窒素原子を含む複素環（例えば、ピロール、ピロリジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールなどの 5 員環、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペリジン、ピペラジンなどの 6 員環、インドール、インドリン、キノリン、アクリジン、ナフチリジン、キナゾリン、プリンなどの縮合環など）などが挙げられる。

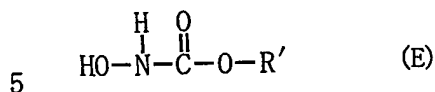
これらの炭化水素基及び隣接する酸素原子との結合部位に炭素原子を有する複素環式基は、置換基を有していてもよい。置換基としては、例

例えば、前記式 (a) における R' 等が有していてもよい置換基と同様の基、すなわち、ハロゲン原子、炭化水素基、アルコキシ基、カルボキシ基、置換オキシカルボニル基、アシル基、アシルオキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、置換チオ基、置換又は無置換カルバモイル基、シアノ基、置換又は無置換アミノ基、スルホ基、複素環式基、これらが結合した基などが挙げられる。これらの置換基のうち少なくとも2つが互いに結合して、炭化水素基又は複素環式基を構成する原子と共に、前記 Ar が有する置換基が形成してもよい芳香族性又は非芳香族性環と同様の環を形成してもよい。

好ましい R' としては、加熱による $-OR'$ の脱離が容易であり、反応速度を促進する点で、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基及び置換基を有していてもよい芳香族性複素環式基、すなわち、置換基を有していてもよい芳香族性環式基が挙げられる。代表的な置換基を有していてもよい芳香族性環式基としては、フェニル、クロロフェニル、トリル、キシリル、メトキシフェニル、ニトロフェニル、ナフチル、2-フラニル、4-ピリジル基などが挙げられる。好ましくは炭素数 6 ~ 20 程度の芳香族性環式基が用いられる。

前記式 (1) で表される N-置換カルバミン酸誘導体のうち、Z が式 (2) で表される基である化合物 (N-置換カルバミン酸エステル) は、例えば、(i) 前記式 (A) で表される化合物 (例えば、ハロギ酸エステルやハロギ酸アミド) 又は式 (B) で表される化合物 (例えば、炭酸エステルや尿素、カルバミン酸エステル) と、式: $RO-NH_2$ (C) で表される O-置換ヒドロキシルアミン又はその塩との反応、(ii) ジメチルカーボネート、尿素又はホスゲンと、式: $R'OH$ (D) で表されるヒドロキシ化合物、及び式: $RO-NH_2$ (C) で表される O-置換ヒドロキシルアミン又はその塩との反応、(iii) 前記式 (A)

で表される化合物（例えば、ハロギ酸エステル）又は式（B）で表される化合物（例えば、炭酸エステル）とヒドロキシルアミン（ $\text{HO}-\text{NH}_2$ ）又はその塩との反応により生成した下記式（E）



（式中、 R' は前記に同じ）

で表されるカルバミン酸エステルと、式： R X （F）（式中、 X はハロゲン原子を示す。 R は前記に同じ）で表されるアルキルハライド又は二重結合性化合物（例えば、 R に対応するアルケン類等）との反応など
10 を用いて製造することができる。例えば、前記（i）の反応を用いることにより、クロロギ酸フェニルなどのハロギ酸エステルとオーベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩とから、 N -ベンジルオキシカルバミン酸フェニルなどの N -ベンジルオキシカルバミン酸エステルを生成することができる。

15 前記（i）～（iii）の反応は、必要に応じて塩基、あるいは触媒（エステル交換触媒等）の存在下で行われる。このような塩基としては、例えば、酢酸ナトリウム、ピリジン、ナトリウムエトキシドなどの後述の塩基として例示のものを利用できる。塩基の使用量は、反応を阻害しない範囲で適宜選択できるが、 O -置換ヒドロキシルアミン又はその塩
20 に対して、通常 0～10 当量、好ましくは 0～5 当量、より好ましくは 0～2 当量程度である。

上記反応は、溶媒の存在下で行ってもよい。溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に限定されず、後述の溶媒として例示のものを利用できる。

25 反応温度は、例えば、 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 60^\circ\text{C}$ 、より好ましくは $0 \sim 40^\circ\text{C}$ である。反応は、常圧、減圧、加圧下の何れで

あってもよいが、通常、常圧で行われる。反応は、回分式、半回分式、連続式などのいずれの方法により行うこともできる。

反応終了後、反応生成物は、必要に応じて、例えば、濾過、濃縮、蒸留、抽出、晶析、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの分離手段や、これらを組み合わせた分離手段により分離精製できる。

上記 (i) ~ (iii) の反応により、対応する N-置換カルバミン酸エステルが得られる。なお、本発明において原料として用いる N-置換カルバミン酸エステルは、上記製造方法に限られず、他の方法により製造されたものであってもよい。

前記式 (1) で表される N-置換カルバミン酸誘導体のうち、Z が式 (3) で表される基である化合物は、例えば、(iv) 前記式 (5) で表されるカルボニルジイミダゾールと、前記式 (6) で表される O-置換ヒドロキシルアミン又はその塩との反応により製造することができる。O-置換ヒドロキシルアミンの塩としては、例えば、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩等が挙げられる。前記反応におけるカルボニルジイミダゾールの使用量は、特に限定されないが、O-置換ヒドロキシルアミン又はその塩に対して、通常 0.01 ~ 10 当量、好ましくは 0.1 ~ 5 当量、より好ましくは 0.5 ~ 2 当量程度である。

上記の反応は塩基共存下で行ってもよい。特に、原料として O-置換ヒドロキシルアミンの塩を用いる場合には、塩基を添加することが好ましい。塩基としては後述の塩基を使用できる。これらの塩基は単独で又は 2 種以上を組み合わせ使用できる。

塩基の使用量は、反応を阻害しない範囲で適宜選択できるが、O-置換ヒドロキシルアミン又はその塩に対して、通常 0 ~ 10 当量、好ましくは 0 ~ 5 当量、より好ましくは 0 ~ 2 当量程度である。

上記の反応は、溶媒の存在下で行ってもよい。溶媒としては、反応に

不活性なものであれば特に限定されず、例えば後述の溶媒を使用できる。溶媒の使用量は、反応を損なわない範囲で適宜選択されるが、 O -置換ヒドロキシルアミン又はその塩 100 重量部に対して、通常 100～10000 重量部、好ましくは 200～8000 重量部、より好ましくは 300～5000 重量部程度である。

反応温度は、例えば、 $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ である。反応は、常圧、減圧、加圧下の何れであってもよいが、通常、常圧で行われる。反応は、回分式、半回分式、連続式などのいずれの方法により行うこともできる。

反応終了後、反応生成物は、必要に応じて、例えば、濾過、濃縮、蒸留、抽出、晶析、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの分離手段や、これらを組み合わせた分離手段により分離精製できる。

上記方法により、カルボニルジイミダゾールと O -置換ヒドロキシルアミン又はその塩から、対応する N -置換カルバミン酸誘導体を得られる。なお、本発明において原料として用いる N -置換カルバミン酸誘導体〔 Z が式 (3) で表される基である化合物〕は、上記製造方法に限られず、他の方法により製造されたものであってもよい。

本発明では、式 (1) で表される N -置換カルバミン酸誘導体を加熱して〔但し、 Z が式 (3) で表される基の場合は、温度 $95\sim 145^{\circ}\text{C}$ の範囲で加熱して〕、前記式 (4) で表される N , N' , N'' -トリ置換イソシアヌル酸を生成させる（以下、「製造方法 1」と称する場合がある）。前記 N -置換カルバミン酸誘導体は、単離精製したものであってもよく、 N -置換カルバミン酸誘導体を含む反応混合物やその濃縮物等であってもよい。すなわち、例えば、式 (5) で表されるカルボニルジイミダゾールと、式 (6) で表される O -置換ヒドロキシルアミン又はその塩とを反応させて得られる反応混合物やその濃縮物を温度 $95\sim$

1 4 5 °C の範囲で加熱して、式 (4) で表される N, N', N'' -トリ置換イソシアヌル酸を生成させてもよい。

本発明の製造方法 1 において、反応は、好ましくは塩基の存在下で行われる。塩基の添加により、上記の反応速度を向上させることができる。

5 塩基としては、無機塩基及び有機塩基を利用でき、例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU)、トリエチレンジアミン (1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン; DABCO)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] -5-ノネン (DBN)、

10 ヘキサメチレンテトラミン、テトラメチルエチレンジアミン、トリオクチルアミン、ジメチルアニリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、4-メチルモルフォリン等の 3 級アミン; ピリジン、ルチジン、ピコリン、イミダゾールなどの窒素含有芳香族性複素環化合物; 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物; 水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物; 酸

15 化マグネシウム、酸化カルシウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の酸化物; 炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩類; 酢酸ナトリウムや酢酸カリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属

20 のカルボン酸塩類; ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、t-ブトキシナトリウム、t-ブトキシカリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属のアルコキシド類などが挙げられる。これらの塩基は単独で又は 2 種以上を組み合わせ

25 せて使用できる。なかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどの 3 級アミン; ルチジン、ピコリンなどの窒素含有芳香族性複素環化合物などが好ましい。塩基は基質 (反応原料) 由来の塩基で

あってもよい。

塩基の使用量は、反応を阻害しない範囲で適宜選択できるが、N-置換カルバミン酸誘導体に対して、通常0～10当量（例えば、0.01～10当量）、好ましくは0～5当量（例えば、0.1～5当量）、より好ましくは0～2当量（例えば、0.5～2当量）程度である。

反応は、溶媒の存在下で行ってもよい。溶媒としては、原料に対して不活性なものであれば特に限定されず、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ニトロベンゼン、クロロベンゼンなどの置換基を有していてもよい芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素類；シクロヘキサン、メチルシクロヘキサンなどの置換基を有していてもよい脂環式炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン（THF）、ジフェニルエーテルなどのエーテル類；四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素；アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル類；N，N'-ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒及びこれらの混合物が挙げられる。溶媒の使用量は、反応を損なわない範囲で適宜選択されるが、N-置換カルバミン酸誘導体100重量部に対して、通常0～10000重量部（例えば0～8000重量部）、好ましくは0～5000重量部であり、さらに好ましくは（特にN-置換カルバミン酸誘導体がN-置換カルバミン酸エステルの場合）0～1000重量部、特に好ましくは0～300重量部程度である。

反応温度は、例えば、20～200℃、好ましくは40～160℃、より好ましくは60～140℃である。反応温度が低すぎると転化率が低下しやすく、反応温度が高すぎると生成物が分解しやすくなり、何れの場合も収率が低くなる。但し、原料が、式（1）においてZが式（3）で表される基である化合物の場合には、反応温度は95～145℃の

範囲である。この場合、温度が 95℃より低いと反応速度が遅く、145℃を超えると生成物としてのN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸が分解してしまい収率が低下する。この場合には、反応温度は、好ましくは100～140℃程度である。

- 5 反応は、常圧、減圧、加圧下の何れであってもよいが、通常、常圧で行われる。反応は、回分式、半回分式、連続式などのいずれの方法により行うこともできる。

上記方法により、前記式(1)で表されるN-置換カルバミン酸誘導体が3量化して、前記式(4)で表されるN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸が生成する。この際、式(1)においてZが式(2)で表される基であるN-置換カルバミン酸エステルの場合には、エステルの-O R'基が加熱によりアルコール又はフェノールとして脱離して3量化する。

15 なお、式(4)におけるRがヒドロキシル基の保護基であるN, N', N''-トリアルコキシイソシアヌル酸は、さらに、Rにおけるヒドロキシル基の保護基を脱保護することにより、式(4)におけるRが水素原子であるN, N', N''-トリヒドロキシイソシアヌル酸へ変換することができる。具体的には、例えば、N, N', N''-トリス(ベンジルオキシ)イソシアヌル酸にパラジウム触媒などの水素化分解触媒と水素とを作用させることにより、N, N', N''-トリヒドロキシイソシアヌル酸を生成できる。また、Rがアルキル基、置換メチル基、置換エチル基、アシル基、置換シリル基等であるN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸を加水分解することにより、N, N', N''-トリヒドロキシイソシアヌル酸を生成できる。

25 また、本発明では、式： $\text{RO}-\text{NH}_2$ (C)で表されるO-置換ヒドロキシルアミン又はその塩と、(I)前記式(A)で表される化合物若

しくは式 (B) で表される化合物、又は (II) ジメチルカーボネート、
尿素若しくはホスゲンと式 : $R' OH$ (D) で表されるヒドロキシ化
合物とを加熱して、前記式 (4) で表される N, N', N'' -トリ置換
イソシアヌル酸を生成させることもできる (以下、「製造方法 2」と称
5 する場合がある)。O-置換ヒドロキシルアミンの塩としては前記のも
のを使用できる。前記式 (A) で表される化合物には、例えば、ハロギ
酸エステル、ハロギ酸アミドが含まれる。前記式 (B) で表される化
合物には、例えば、炭酸エステル、尿素、カルバミン酸エステルが含ま
れる。

10 この反応は、好ましくは塩基存在下で行われ、溶媒存在下で行っても
よい。また、必要に応じて、反応系に触媒 (エステル交換触媒等) を添
加してもよい。反応に用いられる塩基の種類及び使用量、溶媒の種類及
び使用量、温度範囲は、前記製造方法 1 に例示の条件を採用できる。反
応は、常圧、減圧、加圧下の何れであってもよい。炭酸エステルを原料
15 として用いる場合には、常圧又は減圧下で、副生するアルコール類又は
フェノール類を留去しながら反応を行うと、一般に収率が向上する。反
応は、回分式、半回分式、連続式などのいずれの方法により行うことも
できる。

上記方法により、式 (C) で表される O-置換ヒドロキシルアミンと
20 、式 (A) で表される化合物又は式 (B) で表される化合物とから、式
(4) で表される N, N', N'' -トリ置換イソシアヌル酸が生成する。
また、式 (C) で表される O-置換ヒドロキシルアミン、ジメチルカ
ーボネート又は尿素、及び式 (D) で表されるヒドロキシ化合物から、
式 (4) で表される N, N', N'' -トリ置換イソシアヌル酸が生成す
25 る。このように、製造方法 2 によれば、炭酸エステル等と O-置換ヒド
ロキシルアミンから一工程で目的の N, N', N'' -トリ置換イソシア

ヌル酸を得ることができる。

反応終了後、反応生成物は、例えば、濾過、濃縮、蒸留、抽出、晶析、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの分離手段や、これらを組み合わせた分離手段により分離精製できる。

5 本発明の他の製造方法は、式（４）で表される N 、 N' 、 N'' ートリ置換イソシアヌル酸を、アルコールを含む溶剤を用いて、晶析、リパルプ、及び洗浄から選択された少なくとも１つの精製手段により精製する工程を含んでいる。精製手段としては、晶析、リパルプ、及び洗浄を単独又は組み合わせて用いてもよい。

10 精製に供する粗 N 、 N' 、 N'' ートリ置換イソシアヌル酸としては、例えば、式（１）で表される N -置換カルバミン酸誘導体を加熱することにより生成した生成物（反応混合物又はその処理物等）などが挙げられる。この精製方法は、 R が置換基を有していてもよいアリアルメチル基の場合に特に有用である。

15 前記アルコールを含む溶剤としては、式（１）で表される N -置換カルバミン酸誘導体（及びその原料）や $R'OH$ 等の未反応原料、イミダゾールや $R'OH$ 等の副生物、添加した塩基等が溶解しやすく、生成物としての式（４）で表される N 、 N' 、 N'' ートリ置換イソシアヌル酸が溶解しにくい溶剤であるのが好ましく、例えば炭素数１～６の低級アルコールを含む溶剤、特にメタノールを含む溶剤が好適である。このよ
20 うな溶剤を用いることにより、反応生成物としての N 、 N' 、 N'' ートリ置換イソシアヌル酸が精製工程において溶剤中に溶解することにより損失することを防ぐことができる。アルコールを含む溶剤中のアルコール濃度は、例えば３０重量％以上、好ましくは５０重量％以上、さらに
25 好ましくは８０重量％以上である。

晶析処理に供する被処理物としては、例えば、式（１）で表される N

一置換カルバミン酸誘導体を加熱することにより生成した生成物を含む混合物や、式（５）で表されるカルボニルジイミダゾールと式（６）で表されるＯ－置換ヒドロキシルアミン又はその塩とを反応させ、さらに加熱することにより生成した生成物を含む混合物（以下、これらの混合物を「加熱後の反応混合物」と称する場合がある）等が挙げられる。晶析は、例えば、 N 、 N' 、 N'' －トリ置換イソシアヌル酸をアルコールを含む溶剤に加熱下に溶解した後、冷却したり、 N 、 N' 、 N'' －トリ置換イソシアヌル酸を含む溶液とアルコールを含む溶剤とを混合することにより行われる。

リパルプ処理に供する被処理物としては、例えば、前記加熱後の反応混合物、前記晶析処理した N 、 N' 、 N'' －トリ置換イソシアヌル酸（例えば、晶析後、溶媒をデカンテーション、濾過等で取り除いた後の N 、 N' 、 N'' －トリ置換イソシアヌル酸等）などが挙げられる。リパルプ用溶媒の使用量は、 N 、 N' 、 N'' －トリ置換イソシアヌル酸に対して、例えば１～２００重量倍、好ましくは５～１００重量倍、さらに好ましくは１０～５０重量倍程度である。リパルプ処理を施す際の温度は、一般には０～１００℃、好ましくは１０～６０℃程度である。リパルプ処理は適当な容器中で行われる。リパルプ処理は複数回行ってもよい。処理済みの液（リパルプ液）は、デカンテーション等により除去される。

洗浄処理に供する被処理物としては、例えば、前記加熱後の反応混合物、前記晶析処理した N 、 N' 、 N'' －トリ置換イソシアヌル酸（例えば、晶析後、溶媒をデカンテーション、濾過等で取り除いた後の N 、 N' 、 N'' －トリ置換イソシアヌル酸等）や前記リパルプ処理を施した N 、 N' 、 N'' －トリ置換イソシアヌル酸（例えば、リパルプ処理後、溶媒をデカンテーション等で取り除いた後の N 、 N' 、 N'' －トリ置換イ

ソシアヌル酸等)などが挙げられる。洗浄用溶媒の使用量は、N, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸に対して、例えば1~100重量倍、好ましくは2~20重量倍程度である。洗浄処理を施す際の温度は、一般には0~100℃、好ましくは10~60℃程度である。洗浄処理は
5 適当な容器中で行われる。洗浄処理は複数回行ってもよい。処理済みの液(洗浄液)は、デカンテーション、濾過等により除去される。

上記晶析、リパルプ、又は洗浄処理を施して得られたN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸は、さらに水洗等を行ってもよいし、その後乾燥処理に付してもよい。

10 前記精製工程によれば、反応生成物に付着している未反応原料やイミダゾール等の副生物、添加した塩基等を効率よく除去しうるため、高純度のN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸を得ることができる。精製されたN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸の純度は、例えば95%以上である。

15

実施例

以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

製造例 1

20 N-ベンジルオキシカルバミン酸フェニルの製造

フラスコに、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩3.19g(20mmol)、ピリジン3.16g(40mmol)、アセトニトリル40mlを加え、窒素雰囲気下、0℃で攪拌した。滴下ロートからクロロギ酸フェニル3.13g(20mmol)を、反応液温度を0~2℃
25 に保ちながら滴下した後、25℃で2時間攪拌した。得られた反応混合物を濃縮し、酢酸エチル50mlを加え、沈殿物を濾過した後、沈殿物

を酢酸エチル 30 ml で洗浄した。濾液を、0.5 N 塩酸水溶液 40 ml、水 20 ml、飽和食塩水 20 ml で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、さらに真空ポンプで溶媒を除去した。残渣にヘキサン 20 ml を加え、粉碎した後濾過し、ヘキサン 10 ml で
5 洗浄した後、吸引乾燥を 1 時間行った。次いで、減圧下、80℃で 12 時間加熱乾燥することにより、N-ベンジルオキシカルバミン酸フェニルの微黄色結晶を、4.56 g (収率 94%) 得た。

[N-ベンジルオキシカルバミン酸フェニルのスペクトルデータ]

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) d: 4.96(s, 2H, CH₂), 7.10-7.16(m, 2H, ArH), 7
10 .20-7.26(m, 1H, ArH), 7.32-7.46(m, 7H, ArH), 7.63(brs, 1H, NH)
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125MHz) d: 155.3, 150.3, 135.1, 129.4, 129.3, 128
.8, 128.6, 125.8, 121.3, 78.8

実施例 1

10 O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 1.60 g (10 mmol)、
ピリジン 1.58 g (20 mmol)、アセトニトリル 20 ml を加え、窒素雰囲気下、0℃で攪拌した。クロロギ酸フェニル 1.57 g (10 mmol) を、反応液温度を 0~2℃に保ちながら滴下した後、25℃で 2 時間攪拌した。得られた反応混合物を濃縮し、酢酸エチルを加え、沈殿物を濾過した後、N-ベンジルオキシカルバミン酸フェニルを含む濾液を濃縮した。得られた濃縮残渣に、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 1.22 g (10 mmol) を加え、120℃のバスで 20 分間加熱した。冷却後、メタノールを 10 ml 加え、30 分間攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノール 10 ml で洗浄した後、吸引乾燥を 1 時間行った。次いで、減圧下、80℃で 12 時間加熱乾燥することにより、N, N', N''-トリス (ベンジルオキシ) イソシアヌル酸の白色結晶を、1.22 g (収率 82%) 得た。
25

[N, N', N''-トリス(ベンジルオキシ)イソシアヌル酸のスペクトルデータ]

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) d: 5.11(s, 6H, CH₂), 7.4-7.5(m, 9H, ArH), 7.5-7.6(m, 6H, ArH)

5 ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125MHz) d: 145.0, 133.6, 129.7, 129.2, 128.5, 78.

6

実施例 2

冷却管、温度計、滴下ロートを備えた 500 ml の 4 つ口フラスコに、
、*O*-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 16.0 g (100 mmol)
10)、ピリジン 15.8 g (20 mmol)、アセトニトリル 200 ml
を加え、窒素雰囲気下、0℃で攪拌した。滴下ロートからクロロギ酸フェニル 15.7 g (100 mmol) を、反応液温度を 0~2℃に保ちながら滴下した後、氷浴を外して 2 時間攪拌した。得られた反応混合物を濃縮し、酢酸エチル 500 ml を加え、沈殿物を濾過した。沈殿物を
15 酢酸エチル 300 ml で洗浄した後、*N*-ベンジルオキシカルバミン酸フェニルを含む濾液を濃縮した。得られた濃縮残渣に、4-ジメチルアミノピリジン (DMA P) 12.2 g (100 mmol) を加え、90℃のバスにつけ攪拌した。反応温度がピークに達した時点 (96℃) でバス温度を 120℃に上昇し、トータルで 20 分間加熱した。冷却後、
20 メタノールを 100 ml 加え、20 分間攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノール 100 ml で洗浄した後、吸引乾燥を 1 時間行った。次いで、減圧下、80℃で 12 時間加熱乾燥することにより、N, N', N''-トリス(ベンジルオキシ)イソシアヌル酸の白色結晶を、11.2 g (収率 75%) 得た。

25 実施例 3

製造例 1 で得られた *N*-ベンジルオキシカルバミン酸フェニル 1.2

2 g (5 mmol) に、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 0.61 g (5 mmol) を加え、120℃のバスで20分間加熱した。冷却後、メタノール6 ml を加え、20分間攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノール6 ml で洗浄した後、吸引乾燥を1時間行った。次いで、減
5 圧下、80℃で12時間加熱乾燥することにより、N, N', N''-トリリス (ベンジルオキシ) イソシアヌル酸の白色結晶を、0.61 g (収率81%) 得た。

実施例 4

実施例 1 において、塩基として DMAP の代わりにトリエチルアミン
10 (TEA) 10 mmol を用いた点以外は実施例 1 と同様の操作を行い、N, N', N''-トリリス (ベンジルオキシ) イソシアヌル酸の白色結晶を、1.04 g (収率70%) 得た。

実施例 5

実施例 1 において、塩基として DMAP の代わりにトリエチレンジア
15 ミン (TEDA) 10 mmol を用いた点以外は実施例 1 と同様の操作を行い、N, N', N''-トリリス (ベンジルオキシ) イソシアヌル酸の白色結晶を、0.67 g (収率45%) 得た。

実施例 6

実施例 1 において、塩基として DMAP の代わりにイミダゾール 10
20 mmol を用いた点以外は実施例 1 と同様の操作を行い、N, N', N''-トリリス (ベンジルオキシ) イソシアヌル酸の白色結晶を、0.63 g (収率42%) 得た。

実施例 7

実施例 1 において、塩基として DMAP の代わりにルチジン 10 mm
25 ol を用いた点以外は実施例 1 と同様の操作を行い、N, N', N''-トリリス (ベンジルオキシ) イソシアヌル酸の白色結晶を、0.46 g (

収率 31%) 得た。

実施例 8

実施例 1 において、塩基として DMA P の代わりに 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU) 10 mmol を加え、120℃の代わりに90℃で30分加熱した点以外は実施例 1 と同様の操作を行い、N, N', N''-トリス (ベンジルオキシ) イソシアヌル酸の白色結晶を、0.42 g (収率 28%) 得た。

実施例 9

実施例 1 において、塩基としての DMA P を 15 mmol 用いた点以外は実施例 1 と同様の操作を行い、N, N', N''-トリス (ベンジルオキシ) イソシアヌル酸の白色結晶を、0.94 g (収率 63%) 得た。

実施例 10

実施例 1 において、塩基としての DMA P を 5 mmol 用いた点以外は実施例 1 と同様の操作を行い、N, N', N''-トリス (ベンジルオキシ) イソシアヌル酸の白色結晶を、0.65 g (収率 44%) 得た。

実施例 11

実施例 1 において、120℃の代わりに140℃で10分加熱した点以外は実施例 1 と同様の操作を行い、N, N', N''-トリス (ベンジルオキシ) イソシアヌル酸の白色結晶を、0.99 g (収率 66%) 得た。

実施例 12

実施例 1 において、120℃の代わりに90℃で30分加熱した点以外は実施例 1 と同様の操作を行い、N, N', N''-トリス (ベンジルオキシ) イソシアヌル酸の白色結晶を、0.99 g (収率 66%) 得た。

実施例 1 3

実施例 1 において、120℃の代わりに160℃で加熱した点以外は実施例 1 と同様の操作を行い、N, N', N''-トリス（ベンジルオキシ）イソシアヌル酸の白色結晶を、0.34 g（収率23%）得た。

5 実施例 1 4

炭酸ジフェニル 2.14 g（10 mmol）、O-ベンジルヒドロキシルアミン 1.21 g（10 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（DMA P）1.22 g（10 mmol）を加え、120℃のバスで20分間加熱した。冷却後、メタノールを10 ml 加え、30分間攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノール10 ml で洗浄した後、吸引乾燥を1
10 時間行った。次いで、減圧下、80℃で12時間加熱乾燥することにより、N, N', N''-トリス（ベンジルオキシ）イソシアヌル酸の白色結晶を、0.39 g（収率26%）得た。

実施例 1 5

15 実施例 1 4 において、反応圧力を100 mmHg の減圧下にした点以外は実施例 1 4 と同様の操作を行い、N, N', N''-トリス（ベンジルオキシ）イソシアヌル酸の白色結晶を、0.69 g（収率46%）得た。

実施例 1 6

20 炭酸ジフェニル 21.4 g（100 mmol）、O-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 16.0 g（100 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（DMA P）24.4 g（200 mmol）を加え、120℃のバスで30分間加熱した。冷却後、メタノールを100 ml 加え、30分間攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノール100 ml で洗浄した
25 後、吸引乾燥を1時間行った。次いで、減圧下、80℃で12時間加熱乾燥することにより、N, N', N''-トリス（ベンジルオキシ）イソ

シアヌル酸の白色結晶を、10.2 g (収率69%) 得た。

実施例 17

炭酸ジフェニル 2.14 g (10 mmol)、*O*-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 1.60 g (10 mmol)、トリエチルアミン 2.02 g (20 mmol) を加え、100℃のバスで20分間加熱した。
5 冷却後、メタノールを10 ml 加え、30分間攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノール10 ml で洗浄した後、吸引乾燥を1時間行った。次いで、減圧下、80℃で12時間加熱乾燥することにより、*N*、*N'*、*N''*-トリス(ベンジルオキシ)イソシアヌル酸の白色結晶を、0.77
10 g (収率52%) 得た。

実施例 18

冷却管、温度計、セプタム、回転子を備えた500 ml の4つ口フラスコを窒素パージしたところへ、*O*-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 23.9 g (150 mmol)、カルボニルジイミダゾール 26.8
15 g (165 mmol)、テトラヒドロフラン (THF) 250 ml を加え、窒素雰囲気下、10℃で6時間攪拌し、1-(*N*-ベンジルオキシカルバモイル)イミダゾールを生成させた。析出した結晶を濾過し、1-(*N*-ベンジルオキシカルバモイル)イミダゾールを含む濾液を濃縮した。得られた濃縮液を120℃で20分間反応させた。冷却後、こ
20 こにメタノール100 ml を加え0.5時間攪拌した。結晶を濾過し、メタノール100 ml で洗浄した後、吸引乾燥を1時間行った。次いで、減圧下、80℃で12時間加熱乾燥することにより、純度98%の*N*、*N'*、*N''*-トリス(ベンジルオキシ)イソシアヌル酸の白色結晶を、12.3 g (収率55%) 得た。

25 [*N*、*N'*、*N''*-トリス(ベンジルオキシ)イソシアヌル酸のスペクトルデータ]

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ : 5.11 (s, 6H, CH_2), 7.4-7.5 (m, 9H, ArH), 7.5-7.6 (m, 6H, ArH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 125MHz) δ : 145.0, 133.6, 129.7, 129.2, 128.5, 78.

5

5 MS (FAB $^+$) m/z 448 ((M+H) $^+$, 21), 371 (16), 181 (22), 129 (12), 91 (100), 57 (11)

比較例 1

実施例 18において、濃縮液の反応（加熱）を120℃の代わりに150℃で行った以外は、実施例18と同様の操作を行ったところ、純度
10 96%のN, N', N''-トリス（ベンジルオキシ）イソシアヌル酸の白色結晶を、1.0g（収率4.5%）得た。

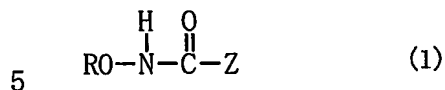
15

20

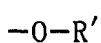
25

請 求 の 範 囲

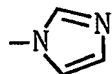
1. 下記式 (1)



[式中、Rはヒドロキシ基の保護基を示し、Zは下記式(2)又は(3)]



(2)

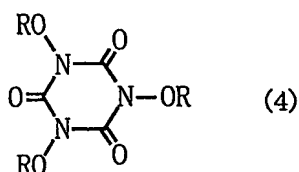


(3)

(式中、R'は炭化水素基又は隣接する酸素原子との結合部位に炭素原子を有する複素環式基を示す)

で表される基を示す]

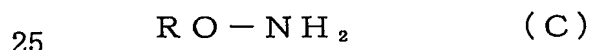
15 で表されるN-置換カルバミン酸誘導体を加熱して[但し、Zが式(3)で表される基の場合は、温度95～145℃の範囲で加熱して]、下記式(4)



(式中、Rは前記に同じ)

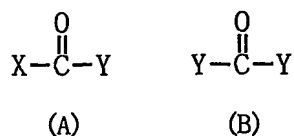
で表されるN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸を生成させるN, N', N''-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法。

2. 下記式 (C)



(式中、Rはヒドロキシ基の保護基を示す)

で表される O - 置換ヒドロキシルアミン又はその塩と、(I) 下記式 (A) で表される化合物若しくは式 (B) で表される化合物



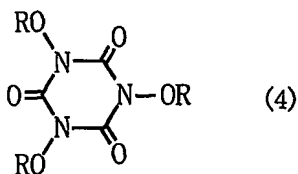
(式中、X はハロゲン原子を示し、Y は NH_2 又は OR' を示す。R' は炭化水素基又は隣接する酸素原子との結合部位に炭素原子を有する複素環式基を示す)

、又は (II) ジメチルカーボネート、尿素若しくはホスゲンと下記式 (D)



(式中、R' は前記に同じ)

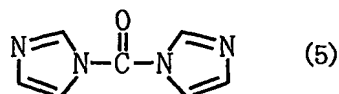
で表されるヒドロキシ化合物とを加熱して、下記式 (4)



(式中、R は前記に同じ)

で表される N, N', N'' - トリ置換イソシアヌル酸を生成させる N, N', N'' - トリ置換イソシアヌル酸の製造方法。

3. 下記式 (5)

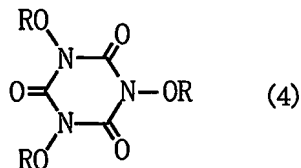


で表されるカルボニルジイミダゾールと、下記式 (6)



(式中、R はヒドロキシル基の保護基を示す)

で表される O - 置換ヒドロキシルアミン又はその塩とを反応させた後、さらに $95 \sim 145^\circ\text{C}$ の範囲で加熱して、下記式 (4)



(式中、 R は前記に同じ)

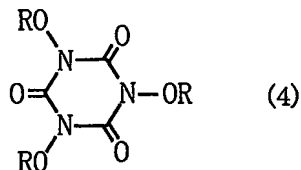
で表される N , N' , N'' - トリ置換イソシアヌル酸を生成させる N , N' , N'' - トリ置換イソシアヌル酸の製造方法。

4. 塩基存在下で反応を行う請求の範囲第 1 項～第 3 項の何れかの項に記載の N , N' , N'' - トリ置換イソシアヌル酸の製造方法。

5. R が置換基を有していてもよいアリールメチル基である請求の範囲第 1 項～第 4 項の何れかの項に記載の N , N' , N'' - トリ置換イソシアヌル酸の製造方法。

6. R' が置換基を有していてもよい芳香族性環式基である請求の範囲第 1 項又は第 2 項記載の N , N' , N'' - トリ置換イソシアヌル酸の製造方法。

7. 下記式 (4)



(式中、 R はヒドロキシル基の保護基を示す)

で表される N , N' , N'' - トリ置換イソシアヌル酸を、アルコールを含む溶剤を用いて、晶析、リパルプ、及び洗浄から選択された少なくとも 1 つの精製手段により精製する工程を含む N , N' , N'' - トリ置換イソシアヌル酸の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011858

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D251/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D251/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 2003/055600 A1 (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 10 July, 2003 (10.07.03), Preparation example 1 & EP 1459804 A1	7 1,3-6 2
X Y A	HIRAI, Naruhisa et al., Oxidation of Substituted Toluenes with Molecular Oxygen in the Presence of N,N',N''-Trihydroxyisocyanuric Acid as a Key Catalyst, Journal of Organic Chemistry, 2003, Vol.68, No.17, pages 6587 to 6590	7 1,3-6 2
Y	BUTULA, Ivan et al., Reactions with 1-benzotriazolecarboxylic acid chloride. VIII. Synthesis of N-hydroxyisocyanate derivatives, Croatica Chemica Acta, 2000, Vol.73, No.2, pages 569 to 574	1,3-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 November, 2004 (04.11.04)Date of mailing of the international search report
30 November, 2004 (30.11.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011858

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011858

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

- Claims 1-7 relate to the following inventions respectively.
- I. Claims 1 and part of claims 4-6
A process for the production of N,N',N''-trisubstituted isocyanuric acids represented by the general formula (4) by heating an N-substituted carbamic acid derivative represented by the general formula (1),
- II. Part of claims 2 and 4-6
A process for the production of N,N',N''-trisubstituted isocyanuric acids represented by the general formula (4) by heating together an O-substituted hydroxylamine represented by the general formula (C) or a salt thereof and a compound represented by the general formula (A) or (B),
- III. Part of claims 2 and 4-6
A process for the production of N,N',N''-trisubstituted isocyanuric acids represented by the general formula (4) by heating together an O-substituted hydroxylamine represented by the general formula (C) or a salt thereof, dimethyl carbonate, urea, or phosgene, and a hydroxyl compound represented by the general formula (D),
- IV. Claim 3 and part of claims 4 and 5
A process for the production of N,N',N''-trisubstituted isocyanuric acids represented by the general formula (4) by reacting carbonyldiimidazole represented by the formula (5) with an O-substituted hydroxylamine represented by the general formula (6) or a salt thereof and then heating the obtained product, and
- V. Claim 7
A process for the production of N,N',N''-trisubstituted isocyanuric acids represented by the general formula (4) which comprises the step of purification with an alcohol by one means.

N,N',N''-Trisubstituted isocyanuric acids represented by the general formula (4) which are only one matter common to these inventions are not novel as disclosed in the description of the application concerned (if necessary, see WO 2003/055600), and are therefore not special technical features.

Thus, there is no technical relationship among the inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features, so that the inventions are not considered as being so linked as to form a single general inventive concept.

Such being the case, claims 1 to 7 do not satisfy the requirement of unity of invention.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D251/34

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D251/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	WO 2003/055600 A1 (ダイセル化学工業株式会社) 2003.07.10 製造例 1 参照 &EP 1459804 A1	7 1, 3-6 2
X Y A	HIRAI, Naruhisa et al., Oxidation of Substituted Toluenes with Molecular Oxygen in the Presence of N,N',N''-Trihydroxy isocyanuric Acid as a Key Catalyst, Journal of Organic Chemistry, 2003, Vol.68, No.17, p.6587-6590	7 1, 3-6 2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.11.2004

国際調査報告の発送日

30.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子

4 P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	BUTULA, Ivan et al., Reactions with 1-benzotriazolecarboxylic acid chloride. VIII. Synthesis of N-hydroxyisocyanate derivatives, Croatica Chemica Acta, 2000, Vol.73, No.2, p.569-574	1,3-6

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<第III欄の続き>

請求の範囲1～7は、それぞれ以下の発明に関するものである。

I. 請求の範囲1及び請求の範囲4～6の一部

式(1)で表されるN-置換カルバミン酸誘導体を加熱することによる、式(4)で表されるN, N', N"-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法

II. 請求の範囲2及び4～6の一部

式(C)で表されるO-置換ヒドロキシルアミン又はその塩と、式(A)又は(B)で表される化合物とを加熱することによる、式(4)で表されるN, N', N"-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法

III. 請求の範囲2及び4～6の一部

式(C)で表されるO-置換ヒドロキシルアミン又はその塩、ジメチルカーボネート、尿素又はホスゲン、式(D)で表されるヒドロキシ化合物とを加熱することによる、式(4)で表されるN, N', N"-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法

IV. 請求の範囲3並びに請求の範囲4及び5の一部

式(5)で表されるカルボニルジイミダゾールと式(6)で表されるO-置換ヒドロキシルアミン又はその塩とを反応させた後、加熱することによる、式(4)で表されるN, N', N"-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法

V. 請求の範囲7

アルコールを用いて1つの精製手段により精製する工程を含む、式(4)で表されるN, N', N"-トリ置換イソシアヌル酸の製造方法

そして、これらの発明に唯一共通する事項である、式(4)で表されるN, N', N"-トリ置換イソシアヌル酸は、本願明細書中にも記載されるように新規の化合物ではないことからすると(必要であれば、国際公開第2003/055600号明細書等参照)、当該N, N', N"-トリ置換イソシアヌル酸が特別な技術的特徴であるとはいえない。

したがって、これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

よって、請求の範囲1～7は、発明の単一性の要件を満たしていない。